

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 34 058.7

Anmeldetag: 26. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue substituierte Benzoesäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt

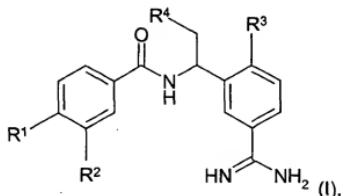
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "H. Böhringer".

H. Böhringer

**Neue substituierte Benzoesäureamide, der n Herstellung und deren  
V rwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Benzoesäureamide  
5 der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
10 deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren  
15 Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

20 Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

25 In der obigen allgemeinen Formel bedeuten

R<sup>1</sup> eine Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder

Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann, wobei zwei Stickstoffatome

5 mindestens durch zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino- oder N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylaminogruppe, wobei der C<sub>1-5</sub>-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

10

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

15

eine 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

20

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei



die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

25

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

30

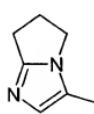
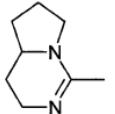
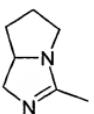
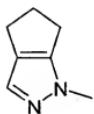
die im Phenyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe mono-substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

5

wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

10 oder eine Gruppe der Formel



oder

15 in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C<sub>2-3</sub>-Alkenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe und

R<sup>4</sup> eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pyridonylgruppe,

30

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei der -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch

5 eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppen durch genau eine -CH<sub>2</sub>- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-

10 gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

15 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert sein kann,

5

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können.

10 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, ein C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von 15 einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol oder ein Alkohol der Formel



20 in dem

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

25 R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

zu verstehen.

30 Als bevorzugte von einer Carboxygruppe in vivo abspaltbare Reste kommen eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, Isopropyloxy-, n-Butyloxy-, n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe wie die Benzyloxygruppe in Betracht.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkyalteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und in denen die Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyoxy carbonyl- oder Benzyloxy-carbonylgruppe substituierte Aminomethylgruppe oder eine durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyoxy carbonyl-, Benzyloxy carbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyoxygruppe substituiert ist, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, die eine unsubstituierte Amidinogruppe enthalten.

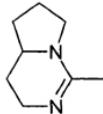
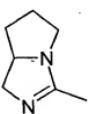
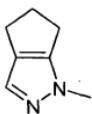
Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe enthält.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

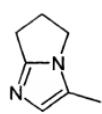
R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

eine 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



oder



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

5

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyoxy carbonyl-, Benzyloxy carbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyoxygruppe substituiert sein kann,

10

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

15 deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben erwähnt definiert sind und

R<sup>4</sup> eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl- oder Isoazolylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

25 wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyoxy carbonyl-

, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte

5 Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10 Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid,

15 (2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

20 (3) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und

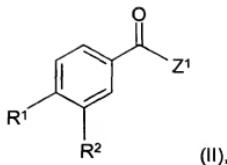
(4) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

25 in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

30 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

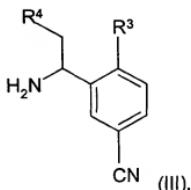
a) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

5    Z<sup>1</sup> eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise  
eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyloxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-  
carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet,  
oder mit einem Amin der allgemeinen Formel



10

in der R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, wobei R<sup>3</sup> während der  
Umsetzung gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt sein kann,  
und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine  
15    Amidinoverbindung.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit in einem Lösungsmittel wie Methylen-chlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart  
20    einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und  
200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C,  
durchgeführt. Als Carbonsäurederivat kommt beispielsweise ein entsprechendes  
Halogenid oder Anhydrid in Frage.

Die Umsetzung kann mit der freien Säure oder einem Ester gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure,

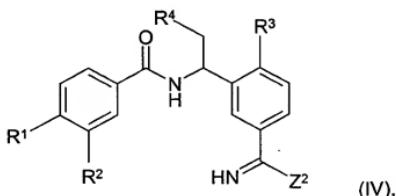
- 5 p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Triethylamin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/ N-Methylmorpholin, Propanephosphonsäure-cyclo-anhydrid/N-Methylmorpholin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.
- 10

Weitere Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D.Bailey, I.D.Collie, K.M. Morgan in comprehensive Functional Group Intervconversions Vol.5, 257ff.

- 15 Pergamon, 1995 beschrieben.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren b) beschrieben.

- 20 b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Amidinogruppe gegebenenfalls durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxy carbonyl-, Phenyl carbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert ist:
- 25 Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sup>2</sup> eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom und

10 R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

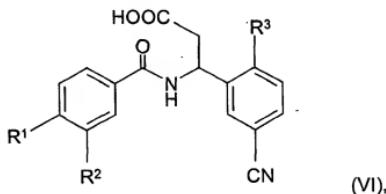
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethylxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

30

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> eine Tetrazoylgruppe darstellt:

Umsetzung einer aus einer Carbonsäure und einem Amin gemäß Verfahren a) hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind,  
zunächst mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitrile wie beispielsweise 3-Amino-propionsäurenitril und dann mit Natriumazid oder Trialkylzinnazid, anschließende Abspaltung der Schutzgruppe mit einer geeigneten Base und  
10 daran anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

20

Die Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitril oder mit einem Salz davon erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart von Kupplungsreagenzien wie O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat oder Basen wie N-Methylmorpholin oder Gemischen davon in Lösungsmitteln wie beispielsweise Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Weitere Möglichkeiten zur Amidkupplung sind außerdem unter Verfahren a) beschrieben.

25

Die Umsetzung mit Natriumazid zum geschützten Tetrazol wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril bei Temperaturen zwischen 15 und 50 °C, vorzugsweise bei 40°C durchgeführt. Anschließend wird bei 0°C Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugesetzt.

30

Die Abspaltung der Schutzgruppe des Tetrazols mit einer geeigneten Base erfolgt zweckmäßigerweise in Lösungsmitteln wie beispielsweise Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Als geeignete Base kommt beispielsweise Kalium-tert.butylat in Betracht.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Tetrazolen sind beispielsweise in H.R.Meier, H. Heimgartner in Houben-Weyl, Bd. E8d Tl. 4, S. 664 ff. beschrieben.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt

5 wie im Verfahren b) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen

10 Formel I überführt werden und/oder

• eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I überführt werden und/oder

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester überführt werden.

Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden

20 Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure

25 gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder

30 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden. Durch die Acylierung können beispielsweise die C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-,

2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe eingeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerverweise entweder in Gegenwart einer

- 5 Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 10 Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester,

- 20 Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphor pentoxid, N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldimidazol- oder N,N'-Thionylimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure diethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerverweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegen-
- 25
- 30

wart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhan-

5 dene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Imino-  
gruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden,  
welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-,

10 Benzyoxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder  
Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-,  
tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

15 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluor-  
acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,  
Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe  
zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

20 Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts,  
Protective Groups in Synthesis, Wiley, 1991 beschrieben.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes er-  
folgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,  
Isopropanol/ Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart  
einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegen-  
wart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid  
oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Tempe-  
raturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und  
50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt  
jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines

Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

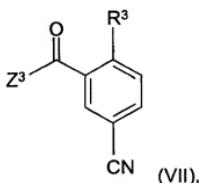
Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rho-

dium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

5 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

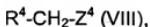
Beispielsweise lässt sich eine Verbindung der allgemeinen Formel III herstellen,  
10 indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert ist, wobei  $R^3$  gegebenenfalls vor der Umsetzung durch geeignete Schutzgruppe geschützt wird, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten wird, und  
Z<sup>3</sup> eine Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chloratom darstellt,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

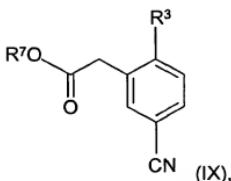


in der  $R^4$  wie eingangs erwähnt definiert ist und Z<sup>4</sup> eine nucleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine p-Tolylsulfonyl-,  
25 Methylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet,  
in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und Zink umsetzt und das so erhaltene Keton anschließend mit Ammoniumactat in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid und Molsieb in das entsprechende Amin der allgemeinen Formel III überführt. Die Alkylierung erfolgt

beispielsweise in Lösungsmitteln wie etwa Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die anschließende Überführung in das Amin erfolgt zweckmäßigerweise in Lösungsmitteln wie beispielsweise Methanol bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

5 Alternativ lässt sich die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III, in der R<sup>3</sup> eine Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt, herstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



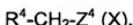
in der

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe und

15 R<sup>7</sup>OCO eine gegebenenfalls geschützte Carboxygruppe darstellt, wobei R<sup>7</sup> Wasserstoff oder einen geeigneten Schutzrest bedeutet wie beispielsweise eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

in Benzylstellung deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist und Z<sup>4</sup> eine nucleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine p-Tolylsulfonyl-,

25 Methylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet, alkyliert und anschließend das so erhaltene Carbonsäurederivat in das entsprechende Amin überführt. Die Deprotonierung erfolgt mittels geeigneter Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumtert.butylat oder Lithiumdiisopropylamin in Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Ether

oder deren Gemische bei Temperaturen zwischen –10 und 20 °C, bevorzugt bei 5 bis 15 °C. Die Überführung in das Amin erfolgt beispielsweise durch Umsetzung mit Diphenylphosphorsäureazid in Lösungsmitteln wie tert-Butanol in Gegenwart von Basen wie Triethylamin und Kaliumtert.butylat bei Raumtemperatur und

5 anschließenden Behandlung mit Salzsäure in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Raumtemperatur.

Die Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel II sind in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E5, Carbonsäuren und

10 Carbonsäurederivate, 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1985, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

25 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen 30 diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-

sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Methyloxycarbonylrest in Betracht.

5 Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure,

10 Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

15 Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

20 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

30 (1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid und

(2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch huma-  
nen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-  
Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der  
Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Test-  
substanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Test-  
substanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC<sub>50</sub> berechnet als diejenige Kon-  
zentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol),  
pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro  
Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 µMol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001  
µMol/l

Durchführung: 10 µl einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsub-  
stanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 µl Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-  
Puffer und 25 µl Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei  
37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 µl Chromozym X-Gebrauchslösung  
(1.88 µMol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150  
Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:  
1. Ermittlung der maximalen Zunahme (deltaOD/Minuten) über 3 Messpunkte.

2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.

3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

5 4. Ermittlung der  $IC_{50}$  durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei Y = 50 % Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Hemmung des Faktors Xa ( $IC_{50}$ in $\mu M$ )
(1)	0,008
(2)	0,026

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Vorbeugung und Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reoclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie

20 (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen, sowie Vorbeugung und Behandlung von Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der

25 Prophylaxe und Behandlung der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit allen Formen der koronaren Herzkrankung, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von Tumoren und von Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheuma-

toiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Acetylsalicylsäure, mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), mit physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinanter Analoga (z.B. Protein C, TFPI, Antithrombin), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P<sub>2</sub>T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis 15 1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner 20 Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen 25 einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Beispiel 1

N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-

5 carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

a. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-brombenzol

25.0 g (0.12 Mol) 4-Brom-2-methylbenzoësäure werden in 250 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 41.7 g (0.13 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

10 tetramethyluroniumtetrafluorborat, 14.3 ml (0.13 Mol) N-Methylmorpholin und 9.6 ml (0.12 Mol) Pyrrolidin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eisswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

15 Ausbeute: 31.6 g (97 % der Theorie)

R<sub>r</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzonitril

31.6 g (0.11 Mol) 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-brombenzol werden in

20 125 ml Dimethylformamid gelöst, mit 20.2 g (0.23 Mol) Kupfercyanid und 3.2 g (2.7 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) versetzt. Die Suspension wird 20 Stunden bei 140 °C gerührt. Anschließend wird auf 80°C abgekühlt, mit 150 ml Wasser, 150 ml Essigester und 25 g Celite versetzt und über Celite abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über

25 Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester / Ethanol (50:1 und 19:1) eluiert wird. Ausbeute: 11.7 g (49 % der Theorie)

R<sub>r</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

30 c. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoësäure

10.6 g (0.05 Mol) 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzonitril werden in 106 ml Ethanol und 106 ml 10 molarer Natronlauge 30 Minuten bei 80°C gerührt. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, über

Aktivkohle filtriert und mit 6 molarer Salzsäure sauer gestellt. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 7.5 g (64 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

5

d. 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methylbenzoësäure, 3-Amino-3-(3-cyanophenyl)-propionsäureethylester, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

10

 Ausbeute: 70 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

15

e. 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäure

4.0 g (9.3 mMol) 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäureethylester werden in 75 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 7.5 ml 2 molarer Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

20

Das Ethanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 1 molarer Salzsäure sauer gestellt. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

25

 Ausbeute: 3.4 g (91 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

f.

N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäure, 3-Amino-propionsäurenitril-fumarat,

30

O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 44 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

g. N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

---

778 mg (1.7 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 20 ml Acetonitril bei 40°C

5 gelöst, mit 240 mg (3.7 mMol) Natriumazid versetzt und 10 Minuten gerührt.

Anschließend wird bei 0°C 0.6 ml (3.7 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugesetzt, das Kühlbad entfernt und ohne Kühlung noch 20 Minuten gerührt. Danach wird mit Eiswasser und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

10. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Ethanol (50:1 bis 19:1) eluiert wird.

Ausbeute: 175 mg (21 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

15 h. N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

---

510 mg (1 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 75 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 380 mg (3.4 mMol) Kalium-tert.butylat 2

20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit Eisessig auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether / Petrolether 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 420 mg (93 % der Theorie)

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

i. N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

---

415 mg (0.97 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 25 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.0 g (10.4 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 16 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser verröhrt, nochmals abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.23 g (49 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> x HCl (444.49/480.96)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 445

5 (M-H)<sup>-</sup> = 443

### Beispiel 2

10 N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

125 mg (0.26 mMol) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid werden in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether/Essigester/Petrolether 1:1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 63 mg (50 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> x HCl (446.49/480.96)

20 Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 447

(M-H)<sup>-</sup> = 445

### Beispiel 3

25 N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

#### a. (2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-essigsäure

6.3 g (19.6 mMol) (2-Benzylxy-5-brom-phenyl)-essigsäure, 2.9 g (32.9 mMol)

30 Kupfer-(I)-cyanid, 0.45 g (0.39 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und 4.8 g Aluminiumoxid N werden in 30 ml Dimethylformamid 13 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Stehen über Nacht wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester / 1 molarer Salzsäure verteilt, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das

Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 2.6 g (49 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

5

b. (2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester

10.0 g (0.037 Mol) (2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-essigsäure werden in 65 ml  
Dichlormethan, 0.1 ml Dimethylformamid und 8.1 ml (0.11 Mol) Thionylchlorid zwei  
Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand mit 55  
ml Methanol versetzt und eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen  
wird abgesaugt, mit Ether/Petrolether gewaschen und bei 50°C getrocknet.

10

Ausbeute: 7.8 g (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 100°C

15

c. 2-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester

4.6 g (16.3 mMol) (2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester werden in 10  
ml Dimethylformamid gelöst und 1.9 g (17 mMol) Kalium-tert.butylat zugegeben.  
Anschließend werden 2 ml (16.8 mMol) Benzylbromid unter leichter Eiskühlung  
zugetropft und danach wird noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird  
20 mit Eiswasser verrührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen  
Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel  
chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (0 – 7%) eluiert wird.

20

Ausbeute: 4.8 g (79 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 4:1)

25

d. 2-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-  
propionsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie

30

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

Schmelzpunkt: 169 – 171°C

e. N-[1-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester

Eine Suspension von 3.5 g (9,7 mMol) 2-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure in 35 ml tert.Butanol wird mit 1.4 ml (9.8 mMol) Triethylamin und 2.2 ml (9.8 mMol) Phosphorsäurediethylesterazid versetzt und 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 0.87 g (7.8 mMol) Kalium-  
5 tert.butylat versetzt und eine Stunde gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, abgesaugt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Methanol / 1 % Ammoniak 0 – 5 % eluiert wird.

Ausbeute: 2.2 g (52% der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Ammoniak = 4:1:0.1)

10

f. 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-4-benzylxy-benzonitril

1.5 g (3.5 mMol) N-[1-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester werden in 30 ml Dioxan und 25 ml Tetrahydrofuran suspendiert und nach Zugabe von 45 ml 6 molarer Salzsäure übers Wochenende bei  
15 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.88 g (77 % der Theorie)

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Ammoniak = 1:1:0.1)

g. N-[1-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoësäure,  
25 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-4-benzylxy-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester plus 1 % Ammoniak)

30

h. N-[1-(5-Amidino-2-benzylxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1i aus N-[1-(2-Benzylxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

i. N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

10 Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-[1-(5-Amidino-2-benzylxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-dihydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

● Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x HCl (470.57/507.03)

15 Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 471

#### Beispiel 4

N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-[1-(5-Amidino-2-benzylxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

● Ausbeute: 47 % der Theorie

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 2:3)

C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (471.56)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 472

Beispiel 5

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff 75,0 mg

Mannitol 50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

10

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel 6

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

20

Zusammensetzung:

Wirkstoff 35,0 mg

Mannitol 100,0 mg

25 Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

30 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 7

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
10 (4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

15 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert.  
Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden  
Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

20

Beispiel 8

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
30 (4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkirbe.

5 Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 9

10 Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
15 (2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

20 Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-  
25 Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 10

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5    Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff                    350,0 mg

(2) Maisstärke getrocknet 46,0 mg

(3) Milchzucker pulverisiert 30,0 mg

10    (4) Magnesiumstearat        4,0 mg  
                                      430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter

15    intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-  
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

20    Beispiel 11

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1    Zäpfchen enthält:

25    Wirkstoff                    100,0 mg  
Polyethylenglykol (M.G. 1500) 600,0 mg  
Polyethylenglykol (M.G. 6000) 460,0 mg  
Polyethylensorbitanmonostearat 840,0 mg  
                                      2000,0 mg

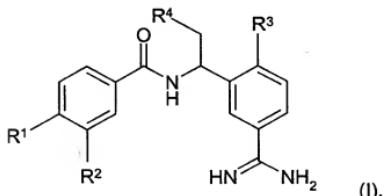
30

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat ge-  
schmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen  
dispagliert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10  $R^1$  eine Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkyteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-,  
15 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann, wobei zwei Stickstoffatome mindestens durch zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20 eine Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino- oder N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylaminogruppe, wobei der C<sub>1-5</sub>-Alkyteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

eine 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

5

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

10

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

• eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

15

die im Phenyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

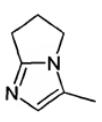
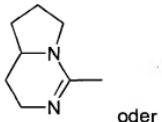
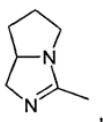
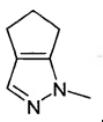
20

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe mono-substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

25

wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



oder

30

in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die

5 Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C<sub>2-3</sub>-Alkenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe und

10 R<sup>4</sup> eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

15

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pyridonylgruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

20 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei der -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- Gruppen durch 25 genau eine -CH<sub>2</sub>- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind, bedeuten,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyklische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heterarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

15 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe  
20 durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxy carbonyl-, Phenyl carbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert sein kann,

25 und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

30 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

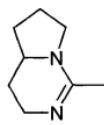
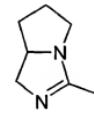
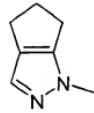
R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

5

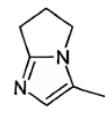
eine 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel

10



oder



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

15 wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyoxygruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 2 definiert sind und

30

R<sup>4</sup> eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl- oder Isoxazolylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid,

(2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(3) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(4) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

5 5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

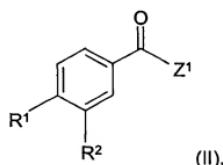
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung.

15 8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

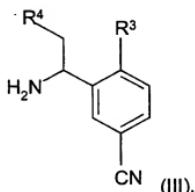
25 ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



30 in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyloxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet,  
oder mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



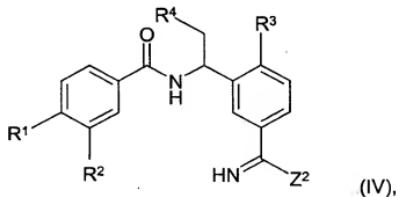
in der R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, wobei R<sup>3</sup> während der Umsetzung gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt sein kann,

10 umsetzt und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Amidino-gruppe gegebenenfalls durch eine C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenoxygruppe substituiert ist,

15 ( ) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z<sup>2</sup> eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



5

in der

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

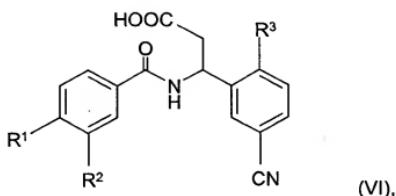
10

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> eine Tetrazoylgruppe darstellt,

15

eine aus einer Carbonsäure und einem Amin gemäß Verfahren a) hergestellte

Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

20

zunächst mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitrile wie beispielsweise 3-Amino-propionsäurenitril und dann mit Natriumazid oder Trialkylzinnazid umgesetzt und anschließend die Schutzgruppe mit einer geeigneten Base abgespalten wird und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidino-Verbindung übergeführt wird

25

und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden

Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I überführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxy-

5 gruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I überführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester überführt wird und/oder

10

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

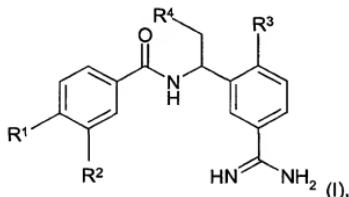
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufge-

15 trennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^4$  wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren  
10 Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, sowie deren  
Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel. Die Verbindungen der obigen  
allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,  
insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende  
Wirkung.